

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pathologie

Division de neuropathologie

Département de pédiatrie et de génétique

Division de génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Erwin WILDI

Professeur David KLEIN

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
ANATOMOCLINIQUE ET GENETIQUE
DE LA SCLEROSE TUBEREUSE
DU PREMIER AGE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Georgios MENTENOPOULOS

de

THESSALONIKI (Grèce)

Thèse No 3484

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1976

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pathologie

Division de neuropathologie

Département de pédiatrie et de génétique

Division de génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Erwin WILDI

Professeur David KLEIN

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
ANATOMOCLINIQUE ET GENETIQUE
DE LA SCLEROSE TUBEREUSE
DU PREMIER AGE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Georgios MENTENOPOULOS

de

THESSALONIKI (Grèce)

Thèse No 3484

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Erwin Wildi, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 janvier 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3484



Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude aux professeurs E. Wildi et D. Klein, qui nous ont fait l'honneur de présider cette thèse. Leurs conseils judicieux et leur grande disponibilité nous ont permis de mener à bien ce travail.

Que l'équipe de la Division de neuropathologie et celle du Laboratoire de photographie trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour leur participation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

Travail de la Division de Neuropathologie (Prof. E. Wildi)
et de l'Institut de Génétique médicale (Prof. D. Klein)
de l'Université de Genève

CONTRIBUTION A L'ETUDE
ANATOMOCLINIQUE ET GENETIQUE
DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DU PREMIER AGE

CONTRIBUTION TO THE ANATOMOCLINICAL AND GENETIC STUDY
OF TUBEROUS SCLEROSIS IN INFANCY

par G. MENTENOPOULOS

INTRODUCTION

La traduction clinique des altérations cérébrales de la maladie de Bourneville varie beaucoup d'un cas à l'autre. Bien qu'elle se caractérise dans sa forme complète par la triade épilepsie, oligophrénie et manifestations cutanées, les formes frustes, monosymptomatiques et asymptomatiques même, tendent à augmenter depuis qu'on connaît mieux la maladie.

Parmi les nombreuses publications sur la sclérose tubéreuse, il n'y en a aucune qui se soit attachée au problème précis des concordances ou des discordances pouvant exister entre les manifestations cliniques et l'extension des lésions cérébrales. En effet, si nous nous référons aux publications même les plus récentes, aucun auteur n'a tenté d'établir un rapport entre la représentation spatiale des tubérosités corticales, c'est-à-dire le volume qu'elles occupent respectivement à l'écorce développée normalement, et les symptômes cliniques. A notre connaissance, il n'y a même pas de recherche publiée de l'importance des tubérosités corticales sur un plan purement quantitatif.

L'objectif de ce travail est d'essayer de combler cette lacune en décrivant un cas exceptionnel par la discordance frappante entre l'extension des altérations anatomiques cérébrales et l'absence de tout signe clinique.

CAS PERSONNEL

Il s'agit d'un garçon âgé de 9 mois. L'examen des parents (père de 37 ans, mère de 30) montre qu'ils sont tous deux normaux. Les grands-parents maternels et paternels sont aussi en bonne santé. Cependant une cousine germaine du probant présente un retard mental avec troubles moteurs et urinaires et un fils d'un cousin de la mère est un infirme moteur cérébral.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. L'enfant n'a jamais eu de convulsions et il n'a eu aucune anomalie cutanée. Son développement psycho-moteur et somatique est décrit comme normal par les parents jusqu'à l'affection aiguë qu'il a subie à 9 mois. A cette date, on fait venir un médecin qui constate une toux et un état fébrile. A l'examen, il n'y a pas de foyer pulmonaire. Le soir du même jour, l'enfant va bien, mange et dort. Le lendemain matin, sa mère le trouve mort dans son lit.

A l'autopsie (A. 26/75) le poids de l'enfant est de 8,450 kg, les téguments ne sont porteurs d'aucune altération cutanée. Le *coeur* (40 g), normal par sa forme et sa taille, est exempt de malposition des vaisseaux. Le trou de Botal est oblitéré, le canal artériel réduit à un petit cordon fibreux. Au niveau de l'apex, on note un lipome de 0,3 cm de diamètre sur sa face antérieure.

A l'examen histologique, le myocarde contient, notamment dans le ventricule gauche, un petit nombre de faisceaux de fibres musculaires plus larges que celles du voisinage et qui sont grossièrement vacuolisées, avec des noyaux volumineux et irréguliers (Figure 1), lésions qui correspondent à de minuscules "rhabdomyomes". A part une lobulation foetale conservée, les *reins* sont normaux, le droit pesant 30,6 g et le gauche 26,5 g. Sur des grandes préparations microscopiques topographiques enrobées en celloïdine, on ne met aucun hamartome en évidence. Les *poumons* présentent une hyperémie de stase aiguë et des foyers d'atélectasie. Le *thymus* est très volumineux (41 g), de même que les ganglions mésentériques. L'examen, tant microscopique que macroscopique, de tous les autres organes ne montre aucune pathologie.

Examen neuropathologique

Le périmètre crânien est de 48 cm. Avec un poids cérébral frais de 1180 g et une capacité crânienne de 1140 cc, le coefficient de Reichardt est *négatif*, mais chez le tout jeune enfant, ce coefficient est normalement plus bas que chez l'adulte. Le poids cérébral, connu pour être très variable dans cette affection, correspond dans notre cas au poids moyen à cet âge. Le diamètre antéro-postérieur du *cerveau* est de 15,6 cm et

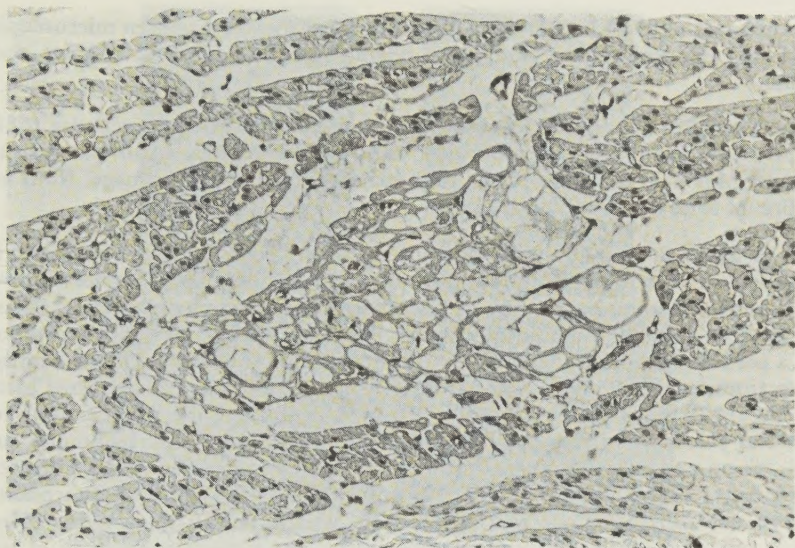


Figure 1 : Myocarde. PAS. 160 x — Au centre, faisceau bien délimité de volumineuses fibres musculaires contenant de très grosses vacuoles. Noter à son intérieur le nombre réduit des noyaux.

le bipariétal de 12 cm. Dès l'extraction de la boîte crânienne, il frappe par la présence de formations corticales extraordinairement fermes, dont la plus volumineuse, pachygyrique, mesure 4-5 cm de diamètre. L'aspect pachygyrique des tubérosités est tout à fait exceptionnel chez le jeune enfant, alors qu'il est au contraire assez commun chez l'adulte. Dans notre cas, même les tubérosités les plus volumineuses n'exercent pas de compression sur les circonvolutions voisines. Dans leur ensemble, elles occupent, comme c'est la règle, beaucoup plus souvent les dômes des circonvolutions que le fond de leurs sillons et, dans cette seconde éventualité, elles sont en continuité avec une tubérosité de situation superficielle. Leur surface n'est pas surélevée par rapport au pallium qui les borde. Les leptoméniges qui les recouvrent ne sont ni épaissies, ni adhérentes à leur surface. Après qu'elles ont été enlevées, cette dernière n'apparaît pas réticulée; cet aspect particulier, pathognomonique d'ailleurs de l'affection, nécessite, pour apparaître, une survie de plusieurs années (Donegani et coll., 1961). Pour la même raison, aucune d'entre elles n'est ombiliquée.

Le système ventriculaire est très étroit (capacité de 1,5 cc pour le ventricule gauche et de 2,5 cc pour le droit; trou de Monro de 1 mm de chaque côté; diamètre de l'aqueduc atteignant à peine 0,5 mm); à la surface des IIIème et IVème ventricules, eux aussi étroits, on ne note pas de nodule pathologique. La littérature est pauvre de renseignements sur la capacité ventriculaire dans la sclérose tubéreuse. Seul Jervis (1954) signale une hydrocéphalie interne. Dans les cas adultes de la série de Donegani et coll. (1963), elle oscille entre 5 et 13 cc. La commissure grise fait défaut. Les nerfs crâniens sont complets et normaux, de même que les artères de la base du cerveau. Malgré le coefficient de Reichardt négatif, les amygdales sont plates et les uncus temporaux exempts d'incisure.

Le *cervelet* (119 g) est normal à l'examen à l'oeil nu et l'examen microscopique, pratiqué sur de grands prélèvements topographiques, ne permet d'isoler aucune anomalie.

Sur la totalité des tranches de sections des deux hémisphères cérébraux (538 g à gauche, 547 g à droite), apparaissent des "*tubérosités*" fermes, au niveau desquelles l'écorce est plus pâle et sensiblement plus épaisse que celle du voisinage. Nous avons dénombré un total de 56 tubérosités.

Sur la figure 2, l'opacification des tubérosités à l'encre de Chine objective avec précision leurs tailles respectives, leur disposition sur le pallium, l'intégrité relative de la face interne des lobes occipitaux et leur absence à la surface du *cervelet*. Considérant ce nombre et l'extension extraordinaire des lésions, leur représentation topographique a paru importante à déterminer. Dans ce but, pour chaque tranche hémisphérique, sectionnée sur le plan vertico-frontal, c'est à partir des préparations histologiques (Figure 3) que l'épaisseur des tubérosités, le volume des nodules sous-corticaux et des masses périventriculaires sont indiqués par la même technique sur la figure 4, où on peut suivre d'avant (en haut à gauche) en arrière (en bas à droite), la place respective de ces diverses lésions. Comme c'est la règle dans cette phacomatose, le nombre des tubérosités décroît d'avant en arrière, ce qui ressort très bien du tableau I, qui reproduit les tubérosités perceptibles en surface, à l'oeil nu et par la palpation. Ce nombre est plus bas que celui trouvé sur les préparations microscopiques (Figure 3), où même les plus petites de ces malformations ne peuvent échapper à l'examen. Certaines de ces tubérosités représentent le segment distal de formations mal délimitées, elles aussi indurées, qui correspondent à des *nids hétérotopiques de cellules monstrueuses*, bloquées dans la substance blanche du centre ovale, plus spécialement dans le lobe frontal droit, où ils sont les plus nombreux.

Plusieurs petites masses blanchâtres, bien délimitées, en "gouttes de bougie" (Lind, 1924), proéminent à la surface des ventricules latéraux, notamment sur la paroi externe du carrefour ventriculaire gauche, le long de la queue du noyau caudé. Il s'agit de lésions qualifiées dans cette phacomatose de "*tumeurs périventriculaires*".

L'examen histologique des *tubérosités* fait apparaître une insuffisance importante de la population des neurones dans toutes les couches. Les cellules frappent par la pâleur de leurs cytoplasmes et de leurs noyaux, qui ne s'accompagne pas d'une diminution de leur volume par rapport aux neurones de l'écorce développée normalement. Une pâleur relative se retrouve au niveau de la substance intercellulaire (neuropile), quelles que soient les colorations histologiques utilisées (Figure 5). L'hématoxyline phosphotungstique de Mallory ne met à leur surface que très mal en évidence des gliofibrilles extrêmement fines. La première couche de la tubérosité contient trop de cellules, certaines d'essence microgliale dont les noyaux sont petits, et d'autres monstrueuses, isolées ou en groupes de 3-4 éléments, qui tendent à devenir très rares dans les couches plus profondes. Cette rareté n'infirmes d'aucune manière le diagnostic de sclérose tubéreuse, car la variabilité de leur nombre est extrêmement grande d'un cas à l'autre. Leur noyau excentrique ne contient habituellement qu'un seul nucléole. Cette réaction cellulaire de la première couche n'est pas encore perceptible à l'oeil nu, sous forme d'un réseau blanchâtre recouvrant la surface des tubérosités. L'absence de réaction superficielle de la glie dysplasique est habituelle dans les premières années de la vie, si nous nous référons au cas 1 (âgé de 18 mois) de la série de Donegani et coll. (1961). Dans les autres couches de la tubérosité, la microglie a réagi par la formation d'une quantité non négligeable de cellules en bâtonnets de Nissl; on retrouve la même transformation en bâtonnets à

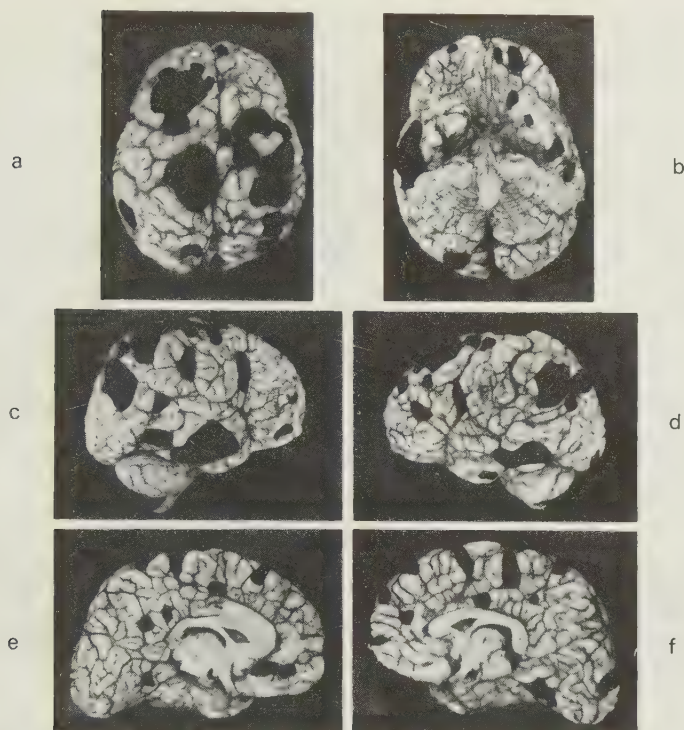


Figure 2 : Localisation de l'ensemble des tubérosités des hémisphères cérébraux, dont la partie perceptible extérieurement a été noircie. Noter leur répartition asymétrique, les différences de taille et l'intégrité relative de la face interne des lobes occipitaux (e) et (f) et du cervelet (b).

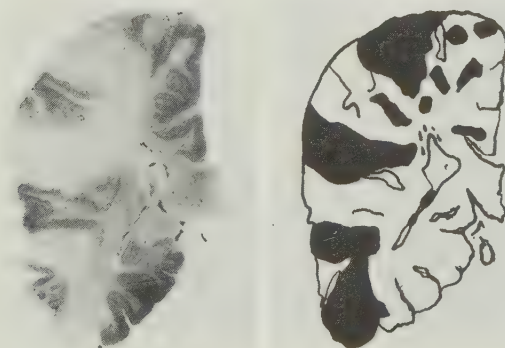


Figure 3 : A droite, dessin d'une préparation temporo-pariétale où ont été noircies toutes les malformations trouvées à l'examen histologique (tranche 9 de l'hémisphère droit de la figure 4).



Figure 4: Représentation spatiale des trois types d'altérations (tubérosités, nodules hétérotopiques et tumeurs périventriculaires) rencontrées dans les hémisphères cérébraux, gauche (en haut), droit (en bas). A noter une perte de substance artificielle dans la préparation 5 à gauche.

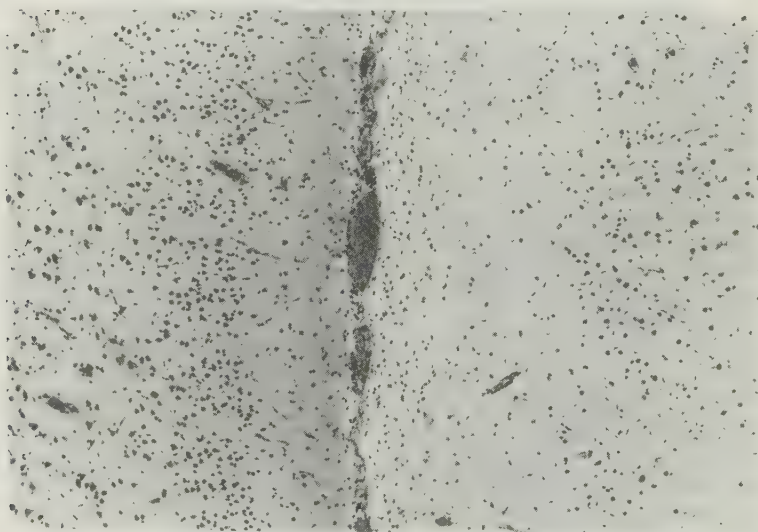


Figure 5: Lobe pariétal droit. Luxol fast blue, van Gieson. 63 $\times$. — A gauche, écorce "normale". A droite, tubérosité. Dans cette dernière, augmentation des cellules de la première couche (astrocytes, microgliocytes et rares cellules monstrueuses), plus profondément insuffisance quantitative des neurones, moins bien colorables qu'à gauche, pâleur relative généralisée du neuropile.

TABLEAU I :
Topographie des tubérosités corticales de surface

L O B E C E R E B R A L	Gauche	Ø mm	Droit	Ø mm
FRONTAL	10		10	
Circonvolution ascend.	1	3 × 8	1	3 × 20
" super.	5	2 × 25	2	3 × 4
" moyenne	2	7 × 12	1	2 × 2
" inter.	1	5 × 10	3	4 × 5
" orbitaire	1	3 × 4	3	3 × 8
TEMPORAL	4		5	
Circonvolution super. T1	1	15 × 35	1	15 × 20
" moyenne T2	1	5 × 10	T1 + T2, 1	40 × 50
" infer. T3	1	5 × 5	2	5 × 20
" 4ème T4			1	5 × 5
" de l'hip. T5	1	5 × 5		
PARIETAL	5		15	
Circonvolution super.	3	20 × 50	7	5 × 30
" infer.			3	5 × 5
Lobule paracentral	1	5 × 5	2	8 × 15
" quadril.	1	6 × 6	1	2 × 3
Carrefour par.-occ.-temp.			2	5 × 6
OCCIPITAL	2		2	
Circonvolution occip. II	1	5 × 10	1	10 × 15
Cuneus	1	6 × 12	1	4 × 5
Circonvolution limbique	2	5 × 10	1	3 × 5
TOTAL	23		33	

l'intérieur de certains nodules sous-corticaux. Le feutrage gliofibrillaire, extraordinairement fin et serré, se réduit fortement dans la profondeur de la lésion. La densité des astrocytes non malformés et leur cytologie sont normales, sauf dans une tubérosité de F3 gauche où leur nombre est insuffisant. A l'imprégnation de Meller, les cellules monstrueuses sont très argyrophiles, ainsi que leurs prolongements (Figure 6), mais en revanche, ne sont que très mal imprégnées au Bodian. Au Bielschowsky, le nombre des axones myélinisés est insuffisant. Les cellules monstrueuses ont la partie centrale de leur protoplasme occupée par la confluence de granulations extraordinairement fines de mucopolysaccharides, rouge carmin au PAS. Le passage entre les tubérosités et l'écorce qui les borde se fait dans la grande majorité d'entre elles de manière peu nette (Figure 3).

Partout dans l'écorce *cytoarchitectoniquement normale*, la taille des neurones est régulière, correspondant au schéma propre à chaque couche; la chromatophilie du protoplasme est accentuée, tout particulièrement au niveau des dendrites apicaux. La

répartition et l'état de la macroglie et de la microglie sont normaux (absence de bâtonnets de Nissl). Au cours d'examens répétés en de multiples points du pallium normal, il n'a pas été possible de mettre en évidence une seule cellule monstrueuse.

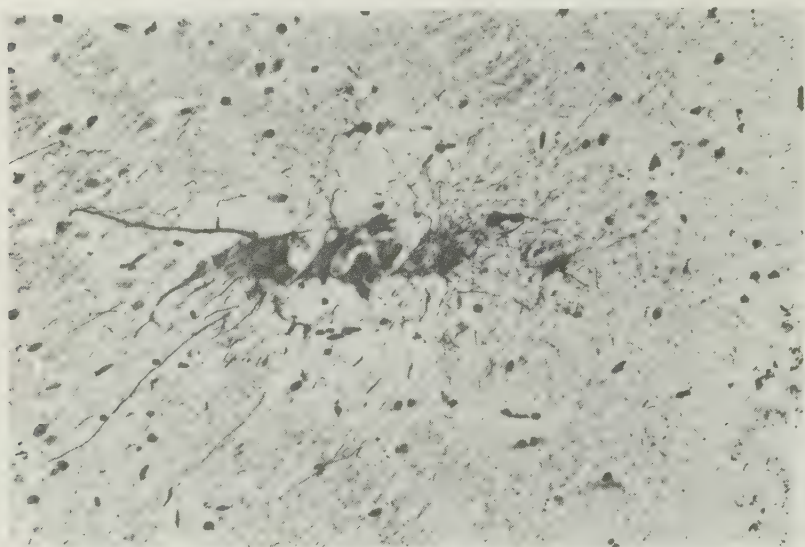


Figure 6 : Partie superficielle de la périphérie d'une tubérosité. Meller. 160 x. — Groupe de cellules monstrueuses comportant un nombre élevé de prolongements imprégnables. A noter un nucléole volumineux dans la cellule de l'extrémité gauche, un noyau très pâle dans la cellule voisine, suggérant un oligodendrocyte malformé.

Les nids hétérotopiques de cellules monstrueuses ont en général une forme allongée qui, lorsque le plan de la préparation est adéquat, offre une orientation radiaire. Parfois encore rattachés à l'angle ventriculaire, ils viennent s'appliquer assez perpendiculairement à la base de la tubérosité avec laquelle ils se confondent souvent. Ils sont constitués de cellules monstrueuses, isolées pour la plupart, plus rarement rassemblées le long des vaisseaux; si elles ne diffèrent pas par leur cytologie des cellules des tubérosités, elles sont cependant un peu plus nombreuses (Figure 7). On ne note pas de différence cytologique entre les cellules monstrueuses situées aux deux extrémités des nodules hétérotopiques, ainsi qu'on a cru pouvoir le démontrer dans certains cas. Les fibres myélinisées y sont quasiment absentes. Le nombre un peu insuffisant des cellules de la névroglie par rapport à la substance blanche normale est la conséquence de la réduction des oligodendrocytes. A la partie distale de certains de ces nids, soit à la base des tubérosités corticales, le tissu est extrêmement lâche, toutefois non spongieux, parcouru par des vaisseaux nombreux et hyperémies, autour desquels se voient déjà quelques petites criblures partiellement fibrosées. Le réseau extrêmement développé des gliofibrilles, très fines et peu colorables, varie peu d'un nid hétérotopique à l'autre. La microglie abondante est représentée le plus souvent par de courts bâtonnets (Figure 8).

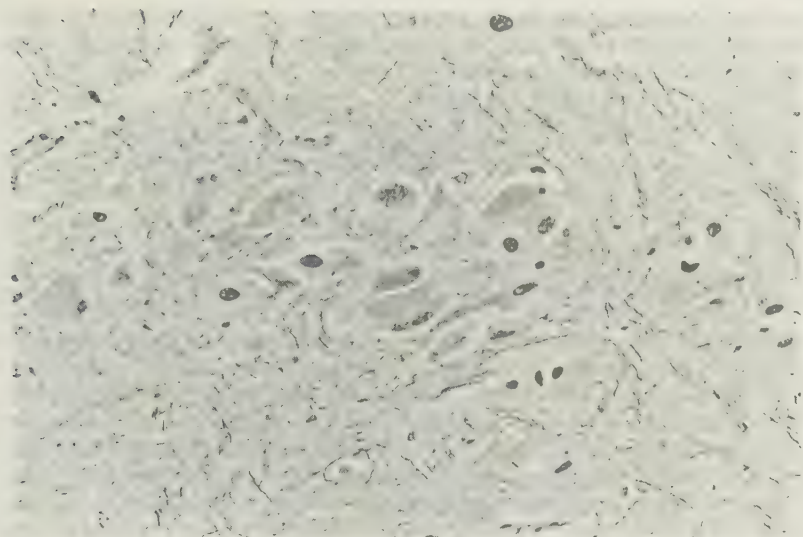


Figure 7 : Nodule hétérotopique sous-cortical. Bodian. 160 x. — Cellules monstrueuses à protoplasme abondant. Anisocaryose. Au-dessus du centre, un noyau "ganglioïde". Les cylindraxes ne proviennent pas de ces cellules.

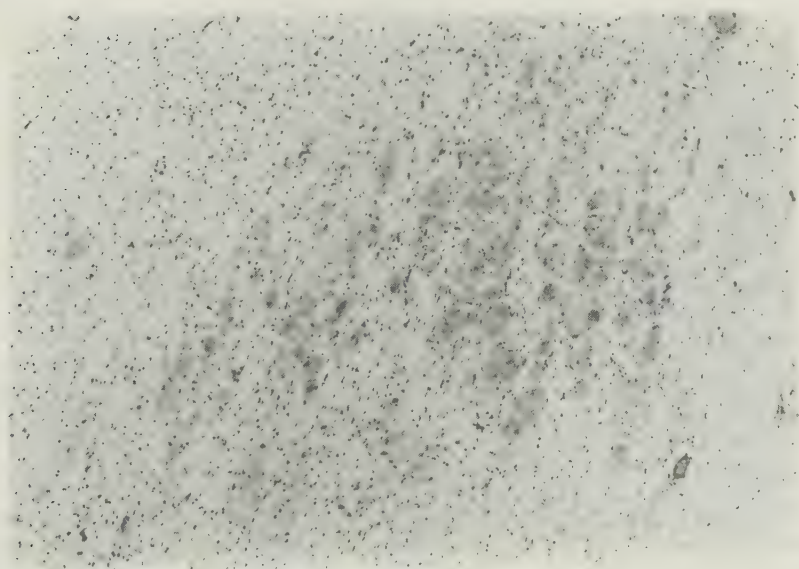


Figure 8 : Axe blanc de la circonvolution T1 gauche. HE. 63 X. — Groupe de cellules monstrueuses disposées en colonnes plus ou moins parallèles. Entre elles, nombreux bâtonnets microgliaux assez courts, orientés parallèlement aux colonnes.

Dans les radiations optiques gauches, mieux myélinisées que la substance blanche pariétale, existent plusieurs petits nodules occupés par un nombre très restreint de cellules monstrueuses.

A l'extérieur de la corne temporale du ventricule droit, proches de la base d'implantation d'un nid sous-épendymaire allongé, empiétant sur les radiations optiques, se trouvent deux petites collections de noyaux très foncés, sans réseau chromatinien bien définissable, qui correspondent sans doute à des cellules germinatives résiduelles. Le nombre des cellules monstrueuses est particulièrement élevé dans un nodule hétérotopique qui, prenant naissance contre l'épendyme du toit du ventricule latéral gauche, traverse toute l'épaisseur du corps calleux et se termine contre une tubérosité à la partie distale de l'axe blanc de la circonvolution péricalleuse.

C'est contre la paroi du ventricule latéral droit que se sont développées les "tumeurs" les plus volumineuses. La plus antérieure est implantée par une base large dans le corps du noyau caudé, auquel elle se substitue partiellement. Une autre, un peu moins volumineuse et moins proéminente, est située sur la face externe du cerrefour ventriculaire. Les autres sont plus petites, n'apparaissant en surface que sous forme de taches blanchâtres, peu surélevées. Pour la plupart, ces tumeurs ont un centre occupé par des cellules volumineuses, de tailles variables, polymorphes, polygones (Figure 9) ou fusiformes, d'aspect spongioblastique, séparées les unes des autres par des fibrilles gliales épaisses, allongées, disposées en faisceaux qui s'entrecroisent. Le nombre d'éléments offrant une grande ressemblance avec les oligodendroglcytes, tels que les met en évidence l'imprégnation de Meller, peut expliquer le diagnostic parfois posé d'oligodendrogliome (Zülch, 1956) pour ces tumeurs, qualifiés de "spongioblastomes" par le plus grand nombre d'auteurs. A la périphérie des tumeurs peut se voir une zone de petits noyaux denses se confondant extérieurement avec ceux de la glie normale de la lame cornée.

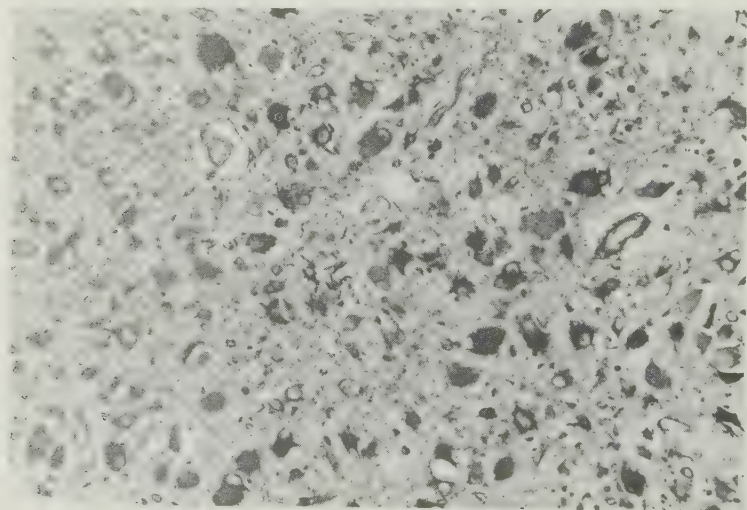


Figure 9: Partie centrale d'une tumeur sous-épendymaire proche de la queue du noyau caudé droit. Meller. 160 X. — Mélange assez régulier de volumineuses cellules à noyaux excentriques et à protoplasme peu imprégnable et de cellules plus petites, à noyaux clairs et protoplasmes très argyrophiles (assimilables à des oligodendrocytes).

Dans les deux tumeurs les plus étendues, se voient des concrétions arrondies, concentriques, de 20-30 μ de diamètre, basophiles à l'hématoxyline, violet-noir au Nissl, fréquemment en relation avec les capillaires. A la coloration de Kossa, ce ne sont que certains de ces dépôts qui sont chargés de composés calciques. L'impregnation métallique de Bodian fait ressortir la présence d'un nombre non négligeable de cylindraxones entre les spongioblastes tumoraux.

La paroi des 3ème et 4ème ventricules est exempte de tumeurs.

A la surface de la région uncinée, un nodule de gliose occupé par des cellules monstrueuses pose la question d'une forme fruste d'une tubérosité, étant donné qu'au-dessous d'elle, la cytoarchitecture est normale. Exactement sur la ligne médiane, au-dessus du corps calleux, un nodule constitué de volumineuses cellules monstrueuses tassées les unes contre les autres proémine entre les deux indusiums gris. On découvre encore, dans les appareils rhinencéphaliques, une minuscule tubérosité située dans la couche moléculaire externe de la corne d'Ammon droite et, sur la face externe du noyau amygdalien gauche, un nodule malformatif constitué en son centre de cellules monstrueuses dont la périphérie, paucicellulaire, est beaucoup plus pâle que le tissu avoisinant. A la partie la plus distale de l'alveus se voient sous l'épendyme une dizaine de cellules monstrueuses. Ces dernières représentent le seul nodule hétérotopique trouvé dans la profondeur des formations rhinencéphaliques (Figure 10).

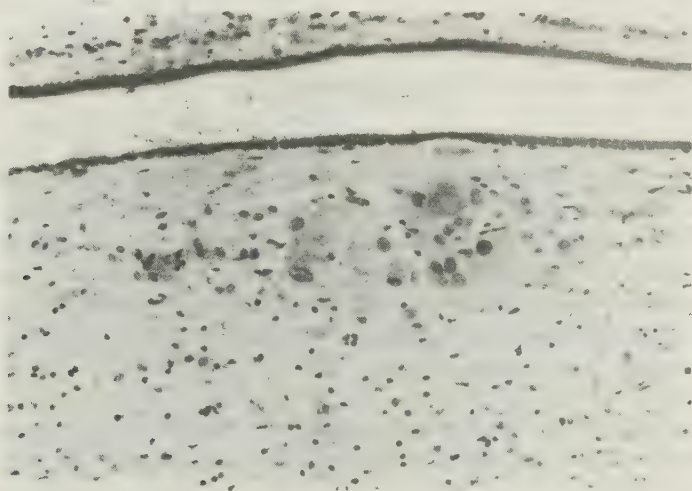


Figure 10: Face ammonienne de la corne temporale du ventricule latéral droit. Luxol-van Gieson. 160 $\times$. — Proches de l'épendyme, cellules monstrueuses assimilables à une minuscule "tumeur" périventriculaire.

Au niveau du corps strié gauche, l'avant-mur et le pallidum ont un aspect normal. Contre la partie supérieure du putamen et près de la capsule blanche interne s'est développé un nodule hétérotopique à limites floues, représenté par une collection de volumineuses cellules atypiques à noyaux assez foncés. A droite, le noyau caudé montre dans sa partie supérieure une réduction des neurones sans substitution par des cellules monstrueuses.

Entre la queue de ce noyau et l'épendyme existe une condensation composée de cellules macrogliales, de microgliocytes transformés en bâtonnets et d'un très petit nombre de cellules monstrueuses, dont l'aspect s'avère plus compatible avec un nodule hétérotopique qu'avec une "tumeur".

Entre une goniosynapse (*Costoulas*, 1958) et le noyau caudé du même côté, on trouve une malformation dont l'histologie de la partie inférieure ressemble davantage à une tumeur périventriculaire qu'à un nodule hétérotopique, alors qu'au contraire celle de la partie supérieure se rapproche plutôt des îlots hétérotopiques, à cause de l'abondance des bâtonnets et de la rareté des cellules monstrueuses. Toutefois, cette lésion se distingue par son feutrage gliofibrillaire épais et dense, différant sensiblement de celui rencontré dans les tubérosités corticales.

Locus niger, corps de Luys, thalamus, tractus olfactifs, avant-murs, corps genouillés externes, épiphyse, pont et tronc cérébral sont exempts de lésions. Aucune dysplasie n'a été trouvée non plus dans le cervelet. La couche granulaire externe d'Obersteiner, continue, conserve une épaisseur de 2-3 cellules. Les noyaux dentés sont aussi intacts. D'un côté, une petite hétérotopie neuronale — sans relation avec la sclérose tubéreuse — se voit à mi-distance entre le noyau denté et l'écorce; c'est là la seule malformation surajoutée de ce cerveau.

Aucune anomalie n'est décelable histologiquement au niveau des yeux ¹.

La moelle épinière n'a pas été prélevée.

COMMENTAIRES

Par leurs caractères anatomopathologiques cérébraux, les constatations de notre cas s'accordent avec les données classiques de la littérature concernant la sclérose tubéreuse. Les seuls hamartomes extracérébraux découverts à l'autopsie consistent en dysplasies cardiaques, qualifiées de "rhabdomyomes", qui sont connus pour accompagner fréquemment la maladie (50% d'après *Batchelor* et *Maun*, 1945; 5-10% d'après *Jung*, 1975). Récemment encore, *Thibault* et *Manuelidis* (1970), *Tsakrakides* (1974), en rapportent plusieurs cas.

Les tubérosités, réparties sans symétrie sur les deux hémisphères, sont retrouvées plus nombreuses à la surface des lobes frontaux que des occipitaux, comme c'est le cas dans un certain nombre de publications; le total trouvé ici dépasse le plus grand rapporté dans la littérature (48, *Hornowsky* et *Rudzki*, 1910). Cette vulnérabilité plus grande de la partie antérieure des hémisphères cérébraux a incité *Donegani* et coll. (1972) à émettre l'hypothèse étiopathogénique de la séparation du télencéphale postérieur plus précoce que celle du prosencéphale, ce qui situe la terminaison de la phase tératogénique entre ces deux moments.

¹ Nos remerciements vont au professeur J. Babel, directeur de la Clinique ophtalmologique de l'Hôpital cantonal de Genève, pour nous avoir permis d'utiliser le dossier de son service.

Comme c'est la règle, les *nids hétérotopiques* de la substance blanche sont disposés en rayons tendus entre l'épendyme et les tubérosités corticales. La théorie de *Bielschowsky* (1924) d'un trouble de la migration des neurospongioblastes, qui restent en panne (dans la substance blanche), est fortement étayée par cette disposition radiaire des lésions. Toutefois, dans notre cas, alors que les amas cellulaires sous-épendymaires montrent une différenciation quasi nulle, bloquée au stade de spongioblastes, l'absence de signes appréciables de maturation cytologique entre les extrémités proximale et distale des nids hétérotopiques, qui plaiderait pour une différenciation en rapport avec le point atteint par la migration, ne vient pas soutenir cette théorie.

Parmi les "tumeurs" *périvericulaires*, disposées pour la plupart au-dessous du noyau caudé, c'est-à-dire dans la lame cornée comme c'est la règle, deux seulement proéminent un peu dans le ventricule latéral droit sans le rétrécir de façon appréciable (Figure 3). Leur histologie concorde avec les données classiques de la littérature. A l'intérieur de ces lésions, il y a quelques minuscules concrétions calcaires arrondies. D'après *Monnet* et coll. (1962), ces dépôts deviennent décelables radiologiquement entre 3 et 5 ans.

De tous les noyaux gris centraux, seul le noyau caudé droit et le putamen gauche sont un peu altérés.

L'atteinte des noyaux gris centraux est rarement importante. Elle a été signalée dès les premiers travaux de *Bourneville* et reprise dans le détail par *Bielschowsky* et *Freund* (1918). A notre connaissance, aucun auteur ne semble avoir été intéressé spécialement par le problème de l'atteinte du *rhinencéphale* dans cette hamartose. Dans notre cas, les territoires allocorticaux sont extrêmement peu affectés, compte tenu de la massivité des lésions isocorticales. Nous n'avons en effet trouvé qu'une "tubérosité" située sur la ligne médiane, entre les deux petites circonvolutions de Broca et une autre, minuscule, dans la couche moléculaire externe de la corne d'Ammon droite. Dans notre cas, le cervelet est indemne, mais il n'est pas exceptionnel que l'écorce *cérébelleuse* soit le siège de dysplasies (*Pusateri*, 1907), qui ont une forte tendance à se calcifier (*Schafer* et coll., 1975), ce qui les distingue des tubérosités télencéphaliques où ces dépôts sont quasi inexistants. Si nous considérons la grande variabilité des altérations cérébrales que la sclérose tubéreuse présente d'un cas à l'autre, il faut tenir compte de l'existence d'une symptomatologie clinique variable elle aussi, à laquelle s'ajoutent des formes frustes (*Busch* et *Busch*, 1962; *Perier* et *Achslogh*, 1965), *oligosymptomatiques* ou même *muettes* (*Josephy*, 1936; *Vaas*, 1940; *D'Agostino* et *Kernohan*, 1962; *Abela* et *Sangüeza*, 1964; *Tsukada* et

Pickren, 1967) et d'autres encore, dans lesquelles la dégradation clinique (Bernard et coll., 1966) ou la mort (Donegani et coll., 1972) se produit à la suite d'un facteur exogène, soit vaccination antivariolique, soit une quelconque affection somatique. S'il n'y a pas lieu de s'étonner outre mesure de l'absence de symptômes chez certains sujets où des anomalies peu étendues peuvent n'exister que contre la paroi des ventricules latéraux (Boudouresques et coll., 1951; Negulici et Cristodorescu, 1966), il est extraordinaire que la massivité des lésions cérébrales de notre jeune patient ne se soit pas manifestée jusqu'au moment de la mort. Si certains auteurs ont cru possible d'établir une corrélation entre les lésions corticales, les manifestations épileptiques et l'oligophrénie, à notre connaissance aucune publication n'apporte de documents sur la représentation spatiale des tubérosités corticales, leur extension respective entre iso- et allocortex, même sous un angle purement morphologique et à plus forte raison sur leurs relations avec les symptômes cliniques ou leur absence. Dans notre tentative de comprendre mieux l'absence de relations anatomo-cliniques de notre cas, il importe de tenir compte de cette notion fondamentale du développement quasi normal de tous les *noyaux gris centraux* — parmi lesquels seuls le noyau caudé droit et le putamen gauche sont très modérément affectés par la dysplasie — et aussi de l'intégrité quasi complète du *complexe rhinencéphalique*. Les structures rhinencéphaliques, phylogénétiquement plus anciennes, se différencient plus précocement que celles du cortex. L'entrée en fonction de ce dernier ("*corticalisation cérébrale*") se fait progressivement, mais toutefois, elle peut être fixée au 3ème mois de la vie extra-utérine en se référant à des critères électro-encéphalographiques¹ (organisation temporo-spatiale de l'EEG, apparition de la réaction d'arrêt visuel — Dreyfus-Brisac et Blanc, 1957; Pampiglione, 1965; Lairy et coll., 1975) et cliniques (contrôle tonique de la tête, coordination oculo-motrice — Thomas et Sainte-Anne-Dargassies, 1952; Koupernick, 1954). Selon les mêmes critères, une seconde étape de cette corticalisation s'établit au 5ème mois par la différenciation de l'activité occipitale, en même temps que l'apparition de la préhension volontaire. En essayant de rapprocher ces constatations électro-cliniques de la topographie des altérations cérébrales de la sclérose tubéreuse, on peut émettre l'hypothèse qu'il y a une relation directe entre l'apparition des symptômes initiaux et le moment de la corticalisation, s'il manque la notion de facteurs déclenchants exogènes, tels que vaccination par exemple. En faveur d'une telle hypothèse, le tableau II fait ressortir que, pour la majorité des cas, c'est à peu près à ces étapes de la maturation fonctionnelle de l'isocortex que la

¹ Nous remercions la doctoresse A. Beaumanoir, chef du Service d'électroencéphalographie de l'Hôpital cantonal de Genève, et la doctoresse C. Dreyfus-Brisac, de l'Hôpital Port-Royal de Paris, pour leurs conseils avisés.

TABLEAU II :
Première crise épileptique dans les 24 premiers mois de la vie
(Série d'enfants âgés de moins de 10 ans)

Nombre de cas	Auteurs	Date de la crise initiale	
1 1 1	MACKAY et O'FLYNN CHAO CRUZ et VECK	1 - 2 m.	xxx (3)
3 1 1 1 1 1 2 1 6 1 2	TAMURA et al. RABINOWICZ * BOURNEVILLE CHRISTIANSON et BIRCHALL JURGENSE JONES et PRIOR GOLD et FREEMAN CHAO ROVERE et al. STEWART et BAUER CRUZ et VECK	3 - 4 m.	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (20)
7 2 1 1 1 1 2 2 1 3 1 1	TAMURA et al. BERNARD et al. FARBER GLOBUS et SELINSKY HUEPER LAHDENSUU GOLD et FREEMAN CHAO ROVERE et al. DEBRE et al. JONAS ORLANDI et al.	5 - 6 m.	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (23)
3 1 1	TAMURA et al. COMBE et al. CRUZ et VECK	7 - 8 m.	xxxx (5)
1	NORMAN	9 - 10 m.	x (1)
2 1 1 2 1 1	TAMURA et al. EADIE et al. GOLD et FREEMAN CRUZ et VECK ROVERE et al. FOWLER et DICKSON	11 - 12 m.	xxxxxxx (8)
1 1	ROVERE et al. TAMURA et al.	15 - 16 m.	xx (2)
1 1 1 1 1	CRUZ et VECK CHAO ROVERE et al. TAMURA et al. THALHAMMER et VOGEL	17 - 18 m.	xxxx (5)
1	TAMURA et al.	20 m.	x (1)
1 1 1	TAMURA et al. BUNDSCUH CHAO	24 m.	xxx (3)
68	TOTAL		

* Communication personnelle.

maladie se manifeste le plus souvent sur le plan cérébral. Ce début se traduit par des symptômes épileptiques, tels que le démontrent *Berg* et *Crome* (1960) dans une série de cas présentant un tableau clinique évolutif, progressant en relation directe avec l'âge. En ce qui concerne le type des crises, l'information reste encore pauvre et manque de précision, la plupart des publications n'en faisant état que par le terme vague de "convulsions". Toutefois *Bernard* et coll. (1966) insistent sur le nombre élevé de cas de syndrome de West dans la sclérose tubéreuse infantile qui, de la sorte, se comporterait comme un "facteur hautement favorisant" de ce syndrome.

En conclusion, dans notre cas où le nombre et l'extension des tubérosités sont si importants, nous pouvons nous demander si ce n'est pas pour les mêmes raisons qu'est survenue la mort, au moment où deviendrait indispensable la maturité fonctionnelle des aires entrant progressivement en ligne de compte pour le bon fonctionnement cérébral. Si nous nous référons à *Stewart* et *Bauer* (1932) et *Warrack* (1950) pour qui, dans cette affection, la mort fréquemment soudaine et inexpliquée serait probablement due à un état épileptique, celle de notre petit patient pourrait être la conséquence d'une crise tonico-clonique déclenchée par la toux et l'état fébrile signalé.

Aspects génétiques

Il est généralement admis que l'hérédité de la sclérose tubéreuse est irrégulièrement dominante autosomique. *Borberg* (1951), sur un nombre de 35 familles, trouve une transmission héréditaire dominante certaine dans 6 d'entre elles, une hérédité probable dans 8 autres, tandis que les 21 restantes sont exemptes de signes.

Une consanguinité des parents n'a jamais été relevée. De même il n'y a pas de prépondérance d'un sexe sur l'autre. Pour 1.800.000 habitants environ de la région d'Oxford, dont 756.000 naissances entre 1938 et 1966, *Nevin* et *Pearce* (1968) relèvent 18 cas vivants de sclérose tubéreuse. Parmi 16 familles qui ont été examinées, l'hérédité est dominante dans 4, avec plusieurs sujets affectés; dans chacune des 12 autres, un seul membre est atteint. Ces derniers cas sont considérés par les auteurs comme "sporadiques". L'interprétation des cas isolés est délicate en raison des formes frustes qui passent inaperçues. Toutefois, étant donné la gravité de l'affection, il semble que ces cas sporadiques doivent être imputés à des mutations nouvelles.

Le taux de mutation est estimé par *Gunther* et *Penrose* (1935) à 8×10^{-6} , par *Nevin* et *Pearce* (1968) à $10,5 \times 10^{-6}$ gènes par génération.

D'après *Cuendet* (1961), si les parents sont indemnes et qu'il n'y a pas de cas dans la famille, le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 : 400.000; mais, avec un enfant déjà atteint, le risque pour le suivant se monte à 1 : 4.000 ($R = \frac{P}{20}$, P = pénétrance 80% dans la sclérose tubéreuse).

La fréquence de la maladie dans la population est estimée de façon variable selon les auteurs. D'après *Klein* et *Franceschetti* (1964), elle est de 1 : 30.000. Pour les cas sporadiques dans la région d'Oxford, *Nevin* et *Pearce* (1968) donnent le chiffre de 7×10^{-6} (environ 1 : 143.000).

Dans la triade classique des manifestations cliniques, l'oligophrénie ressort avec une fréquence de 70% (*Monnet* et coll., 1962), l'épilepsie de 93% (*Lagos* et *Gomez*, 1967) et les manifestations cutanées de 100% (jusqu'à l'âge de 5 ans : adénome sébacé 50%, taches dépigmentées 80-90%, peau de chagrin 20-30%; *Jung*, 1975). En revanche, la sclérose tubéreuse est responsable de 0,7-0,8% des oligophrénies (*Penrose*, 1949) et de 0,32% de toutes les épilepsies (*Kissel* et *Beurey*, 1953); mais ces chiffres sont certainement plus élevés, si l'on tient compte des difficultés diagnostiques en raison des formes frustes.

L'âge des parents à la naissance d'un enfant atteint est légèrement au-dessus de l'âge moyen de la population, lequel se situe d'après *Blank* (1960) à 31 ans pour le père et 27,6 ans pour la mère. Pour les cas sporadiques, *Nevin* et *Pearce* (1968) donnent les chiffres moyens de 32,9 ans pour le père et 28,2 pour la mère, moyennes situées très près des données de *Borberg* (33,7 ans et 29,1 ans).

L'ordre de naissance des enfants dans les familles ne semble pas jouer de rôle. Sur 21 cas isolés, *Borberg* (1951) fournit des chiffres correspondant à la répartition des naissances normales.

Selon les conceptions actuelles, le trouble fondamental a pour origine un facteur génétique tératogène, qui peut être soit héréditaire, soit dû à une nouvelle mutation.

Le degré d'expressivité et d'extensivité des lésions est déterminé par le caractère quantitatif et qualitatif du gène muté. Cette altération du gène, qui se produit dans une cellule germinale d'un des parents, peut agir soit précocement avec atteinte de plusieurs feuillets, soit tardivement sur les ébauches issues de ces feuillets, ce qui a pour résultat des malformations diverses et variables, selon leur distribution topographique classique (*André* et coll., 1975).

Dans notre cas, l'enquête génétique ne fournit aucune information au sujet d'une atteinte dans l'ascendance; de même, l'examen des parents

s'est révélé négatif. Ce fait n'exclut toutefois pas l'existence de formes frustes de l'affection dans les lignées précédentes, puisque l'expérience démontre qu'elles peuvent n'être découvertes que lors d'une vérification anatomique.

Les âges respectifs des parents de notre malade (père 37 ans et mère 30 ans), lors de la naissance de leur enfant, se situent près des moyennes données par les auteurs cités.

Compte tenu de ces constatations, ce cas peut être considéré comme sporadique. Etant donné aussi le résultat négatif de l'examen des parents et de l'anamnèse familiale, il est hautement probable que nous soyons ici en présence d'un cas sporadique dû à une mutation nouvelle. Par conséquent, le risque d'une éventuelle récurrence de l'affection dans la famille concernée doit être regardé comme minime.

RESUME

Description d'un cas infantile de maladie de Bourneville, inhabituel par l'absence de symptomatologie clinique jusqu'au moment de la mort, survenue au 9ème mois, et la présence de plages corticales de sclérose tubéreuse, qui sont sans doute les plus accentuées des cas publiés par leur extension, leur nombre et leur taille.

A partir de grandes préparations topographiques de tranches continues des deux hémisphères cérébraux, l'auteur fournit une représentation spatiale exacte des lésions de sclérose tubéreuse et démontre par la même occasion l'intégrité quasi absolue des noyaux gris centraux et du complexe rhinencéphalique.

Ayant rassemblé de nombreux cas infantiles de la littérature, dont il retient la date d'apparition de l'épilepsie, utilisant en outre l'information neuropédiatrique et électrophysiologique, il essaye de démontrer que l'apparition des premiers symptômes neurologiques est en relation avec certaines étapes de la corticalisation cérébrale.

En ce qui concerne la génétique, l'enquête familiale ne fournit aucun indice d'une atteinte des ascendants et l'examen clinique des parents ne montre aucun stigmate de maladie de Bourneville. Le cas peut donc être considéré comme sporadique, dû à une mutation nouvelle.

SUMMARY

A case of Bourneville's disease is described, which is unusual because of the absence of clinical symptomatology until death occurred in the ninth month of life. Moreover, the post-mortem examination revealed the presence of cortical plaques of tuberous sclerosis which were in number, size and extension much more pronounced than in any previously published cases.

On the basis of extensive topographical preparations of continuous sections taken from two cerebral hemispheres, the author provides an exact spatial representation of the tuberous sclerotic lesions and demonstrates the almost complete integrity of the central grey nuclei and the rhinencephalic complex.

From data collected on numerous published infantile cases, in which he records the date of the onset of epilepsy, and, in addition, making use of neuropediatric and electrophysiological studies, he attempts to demonstrate that the appearance of the first neurological symptoms is related to certain stages of the cerebral corticalisation.

So far as genetic factors are concerned, the family history did not provide any evidence of disease in ancestors, and a clinical examination of the parents did not disclose any stigmata of Bourneville's disease. This case can thus be considered as sporadic, due to a new mutation.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser beschreibt einen Fall von Bournevillescher Krankheit, der insofern ungewöhnlich ist, als klinische Zeichen bis zum Tode des Kindes, der im 9. Lebensmonat erfolgte, völlig fehlten. Bei der Autopsie fielen besonders die schweren kortikalen Läsionen auf, die sowohl im Bezug auf Grösse, Zahl als auch Ausdehnung alle bis dahin in der Literatur publizierten Fälle übertrafen.

Auf Grund sorgfältiger topographischer Präparationen einer grossen Serie von Hirnschnitten innerhalb beider Hemisphären war es dem Verfasser möglich, eine genaue räumliche Darstellung der tuberösen Hirnveränderungen vorzunehmen, wobei er auch nachweisen konnte, dass sowohl die Stammganglien als auch das Rhinenzephalon intakt geblieben waren.

Der Autor stellt alle infantilen Fälle der Literatur zusammen, wobei er auf Grund von neuropädiatrischen und elektrophysiologischen Daten

den Zeitpunkt des Auftretens der Epilepsie bestimmt und die Manifestation der ersten neurologischen Symptome mit gewissen Etappen der zerebralen Kortikalisierung in Zusammenhang bringt.

Genetisch ergab die Familiengeschichte keine Hinweise für einen ähnlichen Fall in der Aszendenz; auch die klinische Untersuchung der Eltern liess keinerlei Zeichen von Bournevillescher Krankheit erkennen. Der Fall kann somit als eine sporadisch aufgetretene Neumutation betrachtet werden.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELA C.D. and SANGÜENZA P. : Esclerosis tuberosa. *Arch. Argent. Derm.*, 14, 321-326, 1964.
2. ANDRE J.M., SCHMITT J. et KISSEL P. : Classification générale et limites nosologiques des phacomatoses. *J. Génét. hum.*, Suppl. 23, 187-192, 1975.
3. BATCHELOR T.M. and MAUN M.E. : Congenital glycogenic tumors of the heart. *Arch. Path.*, 39, 67-73, 1945.
4. BERG J.M. and CROME L. : A possible case of atypical tuberous sclerosis. *J. ment. Defic. Res.*, 4, 24-31, 1960.
5. BERNARD R., PINSARD N., SPRIET A., MAUREL P. et SAINT-JEAN M. : Sclérose tubéreuse de Bourneville et syndrome de West. *Arch. franç. Pédiat.*, 23, 873-882, 1966.
6. BIELSCHOWSKY M. : Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. *J. Psychol. Neurol. (Lpz)*, 30, 167-200, 1924.
7. BIELSCHOWSKY M. und FREUND C.S. : Über Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. *J. Psychol. Neurol. (Lpz)*, 24, 20-47, 1918.
8. BLANK C.E. : Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly) — observations on a British series of thirty-nine cases. *Ann. hum. Genet.*, 24, 151, 1960.
9. BORBERG A. : Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. *Opera ex Domo Biol. Hered. Humanae Univ. Hafniensis* (Munksgaard, Copenhagen), 23, 1-239, 1951.
10. BOUDOURESQUES J., PALLAS J. et PELLEGRIN J. : Sclérose tubéreuse de Bourneville. Extirpation d'une tumeur paraventriculaire. Guérison. *Rev. neurol.*, 84, 91-94, 1951.
11. BOURNEVILLE D.M. et BRISSAUD E. : Idiotie et épilepsie symptomatiques de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. *Arch. Neurol.*, 10, 29-39, 1900.
12. BUNDSCHUH E. : Ein weiterer Fall von tuberöser Sklerose des Gehirns mit Tumoren der Dura mater des Herzens und der Nieren. *Beitr. Path. Anat.*, 54, 278-331, 1912.

13. BUSCH K.T. und BUSCH G. : Neuro-ophthalmologische und neuropathologische Befunde bei der tuberösen Sklerose. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 141, 388-401, 1962.
14. CHAO D.H. : Congenital neurocutaneous syndromes in childhood. II. Tuberous sclerosis. *J. Pediat.*, 55, 447-459, 1959.
15. CHRISTIANSON H.B. and BIRCHALL R. : Nephrocutaneous syndromes. *South. med. J.*, 57, 1043-1050, 1964.
16. COMBE, LENGREND et CABANNES : Sclérose tubéreuse de Bourneville chez une fillette de 30 mois. *Pédiatrie*, 36, 532-533, 1947.
17. COSTOULAS G. : Un type peu connu d'anomalies des ventricules cérébraux. Les goniosynapses. Etude anatomo-clinique et statistique. *Ann. Anat. pathol.*, 3, 268-293, 1958.
18. CRUZ F. and LA VECK G. : Tuberous sclerosis : a review and report of eight cases. *Amer. J. ment. Defic.*, 67, 369-380, 1962.
19. CUENDET J.F. : The phacomatoses (genetic aspects). *Bibl. paediat. (Basel)*, 76, 253-271, 1961.
20. D'AGOSTINO A.N. and KERNOHAN J.W. : Tuberous sclerosis complex : Report of a case in an eighteen-month-old child. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 21, 79-84, 1962.
21. DEBRE R., THIEFFRY S., MOZZICONACCI P., BARGETON E. et RAMADE J. : La sclérose tubéreuse de Bourneville chez le nourrisson et le petit enfant. *Arch. franç. Pédi.*, 9, 342-382, 1952.
22. DONEGANI G., GRATAROLA F.R. et WILDI E. : De quelques processus abiotrophiques rencontrés dans les nodules corticaux de la sclérose tubéreuse (maladie de Bourneville). 18ème Congr. Ass. Pédiat. Langue franç., Genève (Ed. Karger, Basel) vol. 2, 387-396, 1961.
23. DONEGANI G., GRATAROLA F.R. et WILDI E. : Contribution à l'étude de la maladie de Bourneville. Examen clinique et anatomique de 10 cas. 2ème Coll. int. sur les malformations congénitales de l'encéphale. Les phacomatoses. S.P.E.I., Paris, 1963 (p. 359-419).
24. DONEGANI G., GRATAROLA F.R. and WILDI E. : Tuberous sclerosis. In : Handbook of Clinical Neurology (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), vol. 14, p. 340-389. North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1972. (Contient toutes les références bibliographiques importantes jusqu'en 1970).
25. DREYFUS-BRISAC C. et BLANC C. : Aspects EEG de la maturation cérébrale pendant la première année de la vie. Conditionnement et réactivité en électro-encéphalographie. Masson, Paris, 1957 (p. 432-440).
26. EADIE M.J., THYRER J.H., TOD P.A. and SUTHERLAND J.M. : The diagnosis of tuberose sclerosis. *Med. J. Austr.*, 49, 547-549, 1962.
27. FARBER S. : Congenital rhabdomyoma of the heart. *Amer. J. Path.*, 7, 105-130, 1931.
28. FOWLER J. and DICKSON W.E.C. : Tuberous sclerosis. *Lancet*, 1910/I, 1351.

29. FRIEDMAN R., GOODFRIEND J. and HARTMANN A.F. : Tuberous sclerosis. *J. Pediat.*, 32, 589-594, 1948.
30. GLOBUS J.H. and SELINSKY H. : Tuberous sclerosis in the infant. *Amer. J. Dis. Child.*, 50, 954-965, 1935.
31. GOLD A.P. and FREEMAN J.M. : Depigmented nevi : the earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics*, 35, 1003-1005, 1965.
32. GUNTHER M. and PENROSE L.S. : The genetics of epiloia. *J. Genet.*, 31, 413-430, 1935.
33. HORNOWSKY J. et RUDZKI S. : Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. *Encéphale*, 2, 435-457, 1910.
34. HUEPER W.C. : Rhabdomyomatosis of the heart in a negro. *Arch. Path.*, 19, 372-379, 1935.
35. JERVIS G.A. : Spongioneuroblastoma and tuberous sclerosis. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 13, 105-116, 1954.
36. JONAS W. : Tuberöse Sklerose. *Frankfurt. Z. Path.*, 11, 105, 1952.
37. JONES S.E. and PRIOR G.P.U. : Tuberose sclerosis or epiloia : three cases in one family. *Med. J. Austr.*, 1, 857-858, 1938.
38. JOSEPHY H. : Tuberöse Sklerose. In : Hdb. Neurol. (ed. Bumke u. Forster), vol. VIII/6, p. 273-288, Springer, Berlin, 1936.
39. JUNG E.G. : Les symptômes cutanés de la sclérose tubéreuse. *J. Génét. hum.*, Suppl. 23, 219-222, 1975.
40. JURGENS : cité par Debré et coll. (1952).
41. KAPP J.P., PAULSON G.W. and ODOM G.L. : Brain tumours with tuberous sclerosis. *J. Neurosurg.*, 26, 191-202, 1967.
42. KISSEL P. et BEUREY J. : Les géno-neuro-dermatoses. 8ème Congr. Derm. Syph. Langue franç., Nancy, Vittel, vol. 3, 273-280, 1953.
43. KISSEL P., DUREUX J.B. et SCHMITT J. : Les phacomatoses : Considérations générales. Intérêt spéculatif et pratique. *Rev. Prat. (Paris)*, 12, 915-929, 1962.
44. KLEIN D. und FRANCESCHETTI A. : Missbildungen und Krankheiten des Auges. In : Humangenetik (ed. P.E. Becker), vol. IV, p. 192 (Augenanomalien bei Phakomatosen). G. Thieme, Stuttgart, 1964.
45. KOUPERNICK C. : Développement psychomoteur du premier âge. P.U.F., Paris, 1954.
46. KUFS H. : Beiträge zur Diagnostik und pathologischen Anatomie der tuberösen Hirnsklerose. *Z. Neurol. Psychiat.*, 18, 291-335, 1913.
47. LAGOS J.C. and GOMEZ M.R. : Tuberous sclerosis. Reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin. Proc.*, 42, 26-49, 1967.
48. LAHDENSUU S. : A case of tuberose sclerosis. *Acta paediat.*, 34, 1-10, 1947.

49. LAIRY G.C., CURZI-DASCALOVA L., DREYFUS-BRISAC C., EEG-OLOFSSON O., MONOD N., NETCHINE S., PETERSEN I. and SELLDEN U. : The evolution of the EEG from birth to adulthood. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, Part B, 6B, p. 1-117, 1975.
50. LIND W.A.T. : Epiloia. *Med. J. Austr.*, 11, 290-294, 1924.
51. MACKAY H.M.M. and O'FLYNN E. : Tuberosc sclerosis with rhabdomyomata in the heart : pathological specimens. *Proc. roy. Soc. Med.*, 30, 1063-1068, 1937.
52. MONNET P., LANTERNIER J. et RACLE P. : A propos de trois cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez les enfants. *Pédiatrie*, 17, 649-657, 1962.
53. NEGULICI E. et CRISTODORESCU D. : Un cas de tumeur intraventriculaire cliniquement asymptomatique au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. *Acta neurol. belg.*, 66, 742-751, 1966.
54. NEVIN N.C. and PEARCE W.G. : Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. *J. med. Genet.*, 5, 273-280, 1968.
55. NORMAN N.M. : Nerve cell swelling of the juvenile amaurotic family idiocy type associated with tuberous sclerosis in an infant aged 12 months. *Arch. Dis. Childh.*, 15, 244-254, 1940.
56. ORLANDI P., BUFFATTI G., LORENZINI E., BATTAGLINO G. e CASTELLARIN T. : Rabdomioma del cuore con sclerosi tuberosa dell'encefalo e reni micropolicistici in un lattante. *Fracastoro*, 63, 740-749, 1970.
57. PAMPIGLIONE G. : Brain development and the EEG of normal children of various ethnical groups. *Brit. med. J.*, 1965/I, 573-575.
58. PENROSE L.S. : The biology of mental defect. Sidgwick and Jackson, London, 1949 (p. 128).
59. PERIER O. et ACHSLOUGH J. : Cure chirurgicale d'une épilepsie focale dans un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. *Acta neurol. belg.*, 65, 563-578, 1965.
60. PUSATERI E. : Sclerosi atrofica del cervello. *Pisani*, 28, 1-64, 1907.
61. RASO M. : Rabdomioma del cuore e sclerosi tuberosa. Contributo allo studio delle neuroblastodermosi (facomatosis). *Cervello*, 17, 101-191, 1938.
62. ROVERE M., HOARE R.D. and PAMPIGLIONE G. : Tuberous sclerosis in children : an EEG study. *Develop. med. Child. Neurol.*, 6, 149-157, 1964.
63. SCHAFER J.A., BERG B.O. and NORMAN D. : Cerebellar calcification in tuberous sclerosis. *Arch. Neurol.*, 32, 642-643, 1975.
64. STEWART R.M. and BAUER E.L. : Tuberous sclerosis. *Arch. Path.*, 14, 799-809, 1932.
65. TAMURA E., SUZUKI M., KAMOSHITA S., ARIMA M. and FUKUYAMA Y. : Clinical observation of phacomatosis in infancy and childhood. II. Tuberous sclerosis. *Paediat. Univ. (Tokyo)*, 10, 35-41, 1964.

66. THALHAMMER O. und VOGEL G. : Tuberöse Hirnsklerose bei einem 1 1/2jährigen Kind unter dem Bilde eines akuten cerebralen Prozesses mit Halbsseitensymptomatik. *Neue Oesterr. Z. Kinderheilk.*, 1, 565-575, 1957.
67. THIBAUT J. and MANUELIDIS E. : Tuberous sclerosis in a premature infant. Report of a case and review of the literature. *Neurology*, 20, 139-146, 1970.
68. THOMAS A. et SAINTE-ANNE-DARGASSIES S. : Etudes neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Masson, Paris, 1952.
69. TSAKRAKIDES V. : Rhabdomyomas of heart : a report of four cases. *Amer. J. Dis. Child.*, 128, 639-646, 1974.
70. TSUKADA Y. and PICKREN J. : Carcinoma of breast and asymptomatic tuberous sclerosis. *N.Y. J. Med.*, 67, 593-597, 1967.
71. VAAS J. : Klinik und Erbgang der tuberösen Sklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 111, 547-614, 1940.
72. WARRACK A.J.N. : Unusual case of tuberous sclerosis. *Brit. med. J.*, 1950/II, 1367.
73. ZÜLCH K.J. : Pathologische Anatomie der raumbeengenden intra-kraniellen Prozesse. (K.J. Zülch und E. Christensen, ed.) *Handbuch Neurochirg.*, vol. 3, Springer, Berlin, 1956, p. 334-335.

Adresse de l'auteur :

Dr Georges MENTENOPOULOS, Département de Pathologie, Division de Neuropathologie, Boulevard de la Cluse, 40, 1211 GENEVE 4 (Suisse).

